

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C.20231
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

| | |
|--|--|
| Date of mailing (day/month/year) 12 January 2000 (12.01.00) | |
| International application No. PCT/DE99/01541 | Applicant's or agent's file reference FDS-melaton3 |
| International filing date (day/month/year) 26 May 1999 (26.05.99) | Priority date (day/month/year) 28 May 1998 (28.05.98) |
| Applicant PESCHKE, Elmar et al | |

1. The designated Office is hereby notified of its election made:



in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

08 December 1999 (08.12.99)



in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

| | |
|---|--|
| The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland | Authorized officer Jean-Marie McAdams |
| Facsimile No.: (41-22) 740.14.35 | Telephone No.: (41-22) 338.83.38 |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

| | | |
|--|---|--|
| Applicant's or agent's file reference FDS-melaton3 | FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) | |
| International application No. PCT/DE99/01541 | International filing date (day/month/year) 26 May 1999 (26.05.99) | Priority date (day/month/year) 28 May 1998 (28.05.98) |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/00 | | |
| Applicant JENAPHARM GMBH & CO. KG | | |

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 3 sheets, including this cover sheet.



This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 1 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

| | |
|---|--|
| Date of submission of the demand 08 December 1999 (08.12.99) | Date of completion of this report 30 August 2000 (30.08.2000) |
| Name and mailing address of the IPEA/EP | Authorized officer |
| Facsimile No. | Telephone No. |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE99/01541

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-16, as originally filed,
 pages _____, filed with the demand,
 pages _____, filed with the letter of _____,
 pages _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims, Nos. _____, as originally filed,
 Nos. _____, as amended under Article 19,
 Nos. _____, filed with the demand,
 Nos. 1-3, filed with the letter of 27 July 2000 (27.07.2000),
 Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☐ the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
 sheets/fig _____, filed with the demand,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

| | | | |
|-------------------------------|--------|-----|-----|
| Novelty (N) | Claims | 1-3 | YES |
| | Claims | | NO |
| Inventive step (IS) | Claims | | YES |
| | Claims | 1-3 | NO |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 1-3 | YES |
| | Claims | | NO |

2. Citations and explanations

- 1) The subject matter of the claims is novel.
- 2) The closest prior art is document J. Pineal Res., 1997, 23, 156-163. Said document describes inhibiting the physiological glucose-stimulated release of insulin by means of melatonin in an *in vitro* animal model (see, in particular, the abstract and page 161, right-hand column, last paragraph).

In the light of said publication, it was obvious for a person skilled in the art that melatonin used *in vivo* as a drug would also inhibit the release of insulin.

In this respect it is noted that the feature, "by influencing the β -cells of the pancreatic islets via a melatonin-specific receptor", in Claim 1 and the feature, "the release of insulin being inhibited via the melatonin_{1A} receptor, which inhibits adenylate cyclase", in Claim 2 do not represent any **new use**, but merely specify the underlying biochemical mechanism. However, this cannot be used as a distinguishing technical feature.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Consequently, the subject matter of Claims 1 to 3
does not involve an inventive step.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

REC'D 04 SEP 2000

WIPO

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

| | | |
|--|---|---|
| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts FDS-melaton3 | WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416) | |
| Internationales Aktenzeichen PCT/DE99/01541 | Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 26/05/1999 | Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 28/05/1998 |
| Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K31/00 | | |
| Anmelder JENAPHARM GMBH & CO. KG et al. | | |



- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 3 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

 Diese Anlagen umfassen insgesamt 1 Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderische Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

| | |
|--|---|
| Datum der Einreichung des Antrags 08/12/1999 | Datum der Fertigstellung dieses Berichts 30.08.2000 |
| Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465 | Bevollmächtigter Bediensteter Beeck, M Tel. Nr. +49 89 2399 8473  |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE99/01541

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-16 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-3 eingegangen am 01/08/2000 mit Schreiben vom 27/07/2000

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

3. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

| | | |
|--------------------------------|-----------------|-----|
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche | 1-3 |
| | Nein: Ansprüche | |
| Erfinderische Tätigkeit (ET) | Ja: Ansprüche | |
| | Nein: Ansprüche | 1-3 |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (GA) | Ja: Ansprüche | 1-3 |
| | Nein: Ansprüche | |

2. Unterlagen und Erklärungen

siehe Beiblatt

THIS PAGE BLANK (USPTO)

- 1) Der Gegenstand der Patentansprüche ist neu.
- 2) Nächstliegendes Dokument ist J. Pineal Res. 1997, 23, 156-163. Dieses Dokument beschreibt die Hemmung der physiologisch durch Glukose stimulierten Insulinfreisetzung mittels Melatonin in einem in vitro Tiermodell (siehe insbesondere die Zusammenfassung und S. 161, rechte Spalte, letzter Absatz).

Für den Fachmann war es daher im Lichte dieser Veröffentlichung naheliegend, dass Melatonin auch in vivo als Medikament die Insulinfreisetzung hemmen würde.

Im diesem Zusammenhang wird darauf hingewiesen, dass das Merkmal "durch Beeinflussung der β -Zelle der pankreatischen Inseln über einen Melatonin-spezifischen Rezeptor" in Anspruch 1 und das Merkmal "wobei die Hemmung der Insulin-Freisetzung über den Melatonin_{1A}-Rezeptor erfolgt, der die Adenylatcyclase hemmt" in Anspruch 2 keine **neue Verwendung** darstellt, sondern lediglich eine Darstellung des zugrundeliegenden biochemischen Mechanismusses. Eine solche kann jedoch nicht als unterscheidendes technisches Merkmal aufgefasst werden.

Daher beruht der Gegenstand der Patentansprüche 1 bis 3 nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

WO99/61009

PCT/DE99/01541

Neue Patentansprüche 1 bis 3

1. Verwendung von Melatonin und/oder dessen chemisch modifizierten Derivaten zur Herstellung pharmazeutischer Präparate zur Behandlung einer Hyperinsulinämie, wobei eine Hemmung der Insulin-Freisetzung durch Beeinflussung der β -Zelle der pankreatischen Inseln über einen Melatonin-spezifischen Rezeptor erfolgt.
2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Hemmung der Insulin-Freisetzung über den Melatonin_{1A}-Rezeptor erfolgt, der die Adenylatcyclase hemmt.
3. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 und/oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man das pharmazeutische Präparat in Form von Tabletten, Kapseln, Dragees, transdermalen Therapie-Systemen, Ampullen, Suppositorien, Gelen, Salben, Implantaten oder bukkal applizierbaren Systemen herstellt.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

| | | |
|--|---|---|
| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts FDS-melaton3 | WEITERES VORGEHEN | siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5 |
| Internationales Aktenzeichen PCT/DE 99/ 01541 | Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 26/05/1999 | (Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 28/05/1998 |
| Anmelder JENAPHARM GMBH & CO. KG et al. | | |

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 6 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☒ **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld I).

3. ☐ **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ keine der Abb.

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
**Der Begriff "chemisch modifizierte Derivate von Melatonin" ist nicht klar
weil nicht genau umschrieben wird, welche Verbindungen damit gemeint sind.**
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Der Begriff "chemisch modifizierte Derivate von Melatonin" ist nicht klar weil nicht genau umschrieben wird, welche Verbindungen damit gemeint sind.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentanprüche vorlegt.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K31/40

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie ^o | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------------------|--|--------------------|
| X | <p>PESCHKE E ET AL: "INFLUENCE OF MELATONIN AND SEROTONIN ON GLUCOSE-STIMULATED INSULIN RELEASE FROM PERFUSED RAT PANCREATIC ISLETS IN VITRO" JOURNAL OF PINEAL RESEARCH, DK, MUNKSGAARD, COPENHAGEN, Bd. 23, Nr. 3, 1997, Seiten 156-163, XP000866214 ISSN: 0742-3098 Zusammenfassung</p> <p style="text-align: center;">--- -/--</p> | 1-4 |

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

^o Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. Februar 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

11/02/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

A. Jakobs

THIS PAGE BLANK (USPTO)

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| X | <p>PESCHKE E ET AL: "EVIDENCE FOR A CIRCADIAN RHYTHM OF INSULIN RELEASE FROM PERFUSED RAT PANCREATIC ISLETS" DIABETOLOGIA,DE,BERLIN, Bd. 41, Nr. 9, 1998, Seiten 1085-1092, XP000866095 ISSN: 0012-186X Zusammenfassung</p> <p>---</p> | 1-4 |
| X | <p>BAILEY C J ET AL: "MELATONIN INHIBITION OF INSULIN SECRETION IN THE RAT AND MOUSE" HORMONE RESEARCH,CH,S. KARGER AG, BASEL, Bd. 5, Nr. 1, 1974, Seiten 21-28, XP000866112 ISSN: 0301-0163 Zusammenfassung</p> <p>---</p> | 1-4 |
| X | <p>CONTI A ET AL: "ROLE OF THE PINEAL GLAND AND MELATONIN IN THE DEVELOPMENT OF AUTOIMMUNE DIABETES IN NON-OBESE DIABETIC MICE" JOURNAL OF PINEAL RESEARCH,DK,MUNKSGAARD, COPENHAGEN, Bd. 20, Nr. 3, April 1996 (1996-04), Seiten 164-172, XP000866105 ISSN: 0742-3098 Zusammenfassung</p> <p>---</p> | 1-4 |
| X | <p>YUKISUMI IIZUKA: "EFFECT OF MELATONIN ON SERUM GLUCOSE AND INSULIN LEVELS IN RATS" IGAKU TO SEIBUTSUGAKU, Bd. 133, Nr. 2, 1996, Seiten 65-67, XP000866109 das ganze Dokument</p> <p>---</p> | 1-4 |
| X | <p>DHAR M ET AL: "EFFECT OF MELATONIN ON GLUCOSE TOLERANCE AND BLOOD GLUCOSE CIRCADIAN RHYTHM IN RABBITS" INDIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY,IN,ASSOCIATION OF PHYSIOLOGISTS AND PHARMACOLOGISTS, Bd. 27, Nr. 2, 1983, Seiten 109-117, XP000866118 ISSN: 0019-5499 Zusammenfassung Seite 111, Absatz 3 -Seite 116, Absatz 1</p> <p>---</p> | 1-4 |
| X | <p>FELDMAN J M ET AL: "THERAPY OF MALIGNANT HAMSTER INSULINOMAS WITH MONOAMINE PRECURSORS" DIABETOLOGIA,DE,BERLIN, Bd. 20, Nr. 2, Februar 1981 (1981-02), Seiten 148-154, XP000866117 ISSN: 0012-186X Zusammenfassung</p> <p>---</p> | 1-4 |

-/--

THIS PAGE BLANK (USPTO)

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie° | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| X | ATKINS T.W. ET AL: "The effect of melatonin on insulin secretion in the rat and mouse." JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY, (1973) 58/1 (XVII-XVIII). CODEN: JOENAK, XP000866115 Zusammenfassung ---- | 1-4 |
| X | FR 2 746 313 A (ADIR) 26. September 1997 (1997-09-26) Ansprüche 1-10 ----- | 1-4 |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Information on patent family members

PCT/DE 99/01541

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

| | | | |
|---|--|-----------|---|
| (51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/00 | | A2 | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/61009 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. Dezember 1999 (02.12.99) |
| (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE99/01541 (22) Internationales Anmeldedatum: 26. Mai 1999 (26.05.99) (30) Prioritätsdaten: 198 23 829.0 28. Mai 1998 (28.05.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): JENAPHARM GMBH & CO. KG [DE/DE]; Otto-Schott-Strasse 15, D-07745 Jena (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PESCHKE, Elmar [DE/DE]; Hoher Weg 11, D-06120 Halle (DE). FAUTECK, Jan-Dirk [DE/DE]; August-Bebel-Strasse 27a, D-07743 Jena (DE). PESCHKE, Dorothee [DE/DE]; Hoher Weg 11, D-06120 Halle (DE). BORIA, Caterina [IT/IT]; Via Catalani, 75, I-20131 Milano (IT). MUSSHOFF, Ulrich [DE/DE]; Auf dem Draun 88, D-48149 Münster (DE). (74) Anwalt: LEYBACH, Holger; Jenapharm GmbH & Co. KG, Otto-Schott-Strasse 15, D-07745 Jena (DE). | | | (81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i> |
| (54) Title: PHARMACEUTICAL PREPARATIONS FOR REGULATING THE RELEASE OF INSULIN BY INFLUENCING THE β -CELL OF THE PANCREATIC ISLETS OF LANGERHANS (54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE PRÄPARATE ZUR REGULIERUNG DER INSULIN-FREISETZUNG DURCH BEEINFLUSSUNG DER β -ZELLE DER PANKREATISCHEN INSELN (57) Abstract <p>The invention relates to the use of melatonin and/or its chemically modified derivatives for producing pharmaceutical preparations for regulating the release of insulin by influencing the β-cell of the pancreatic islets of Langerhans. When used according to the invention, melatonin and/or its chemically modified derivatives have the effect of reducing insulin via membrane-bound G-protein-coupled receptors, gain timer significance through the melatonin receptor since the release of insulin by the pancreatic islets of Langerhans is subject to circadian and ultradian rhythms and significantly statistically reduce the stimulated release of insulin by the pancreatic islets of Langerhans through the melatonin receptor in pharmacological (5μM) and physiological (0.2 nM) doses.</p> (57) Zusammenfassung <p>Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Melatonin und/oder dessen chemisch modifizierten Derivaten zur Herstellung pharmazeutischer Präparate zur Regulierung der Insulin-Freisetzung durch Beeinflussung der β-Zelle der pankreatischen Inseln über einen Melatonin-spezifischen Rezeptor. Es wurde überraschend festgestellt, daß Melatonin und/oder dessen chemisch modifizierte Derivate in ihrer erfindungsgemäßen Verwendung ihren Insulin-senkenden Einfluß über membranständige G-Protein-gekoppelte Rezeptoren realisieren; über den Melatonin-Rezeptor Zeitgeber-Bedeutung besitzen, da die Insulin-Freisetzung isolierter pankreatischer Inseln circadianen und ultradianen Rhythmen unterliegt; über den Melatonin-Rezeptor in pharmakologischen (5μM) als auch physiologischen Dosen (0,2 nM) die stimulierte Insulin-Freisetzung pankreatischer Inseln statistisch signifikant senken.</p> | | | |

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | | | |
|----|------------------------------|----|--------------------------------------|----|--|----|-----------------------------------|
| AL | Albanien | ES | Spanien | LS | Lesotho | SI | Slowenien |
| AM | Armenien | FI | Finnland | LT | Litauen | SK | Slowakei |
| AT | Österreich | FR | Frankreich | LU | Luxemburg | SN | Senegal |
| AU | Australien | GA | Gabun | LV | Lettland | SZ | Swasiland |
| AZ | Aserbaidshon | GB | Vereinigtes Königreich | MC | Monaco | TD | Tschad |
| BA | Bosnien-Herzegowina | GE | Georgien | MD | Republik Moldau | TG | Togo |
| BB | Barbados | GH | Ghana | MG | Madagaskar | TJ | Tadschikistan |
| BE | Belgien | GN | Guinea | MK | Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | TM | Turkmenistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechenland | ML | Mali | TR | Türkei |
| BG | Bulgarien | HU | Ungarn | MN | Mongolei | TT | Trinidad und Tobago |
| BJ | Benin | IE | Irland | MR | Mauretanien | UA | Ukraine |
| BR | Brasilien | IL | Israel | MW | Malawi | UG | Uganda |
| BY | Belarus | IS | Island | MX | Mexiko | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| CA | Kanada | IT | Italien | NE | Niger | UZ | Usbekistan |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan | NL | Niederlande | VN | Vietnam |
| CG | Kongo | KE | Kenia | NO | Norwegen | YU | Jugoslawien |
| CH | Schweiz | KG | Kirgisistan | NZ | Neuseeland | ZW | Zimbabwe |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | PL | Polen | | |
| CM | Kamerun | KR | Republik Korea | PT | Portugal | | |
| CN | China | KZ | Kasachstan | RO | Rumänien | | |
| CU | Kuba | LC | St. Lucia | RU | Russische Föderation | | |
| CZ | Tschechische Republik | LI | Liechtenstein | SD | Sudan | | |
| DE | Deutschland | LK | Sri Lanka | SE | Schweden | | |
| DK | Dänemark | LR | Liberia | SG | Singapur | | |
| EE | Estland | | | | | | |

Pharmazeutische Präparate zur Regulierung der Insulin-Freisetzung durch Beeinflussung der β -Zelle der pankreatischen Inseln

5 Die Erfindung betrifft die Verwendung von Melatonin und/oder dessen chemisch modifizierten Derivaten zur Herstellung pharmazeutischer Präparate zur Regulierung der Insulin-Freisetzung durch Beeinflussung der β -Zelle der pankreatischen Inseln über einen Melatoninspezifischen Rezeptor.

10 Das Indolamin Melatonin (N-Acetyl-5-methoxytryptamin) ist ein Hormon des Pinealorgans, das ebenfalls in der Retina, der HARDERSchen Drüse von Rodentia und auch den enterochromaffinen Zellen nachgewiesen wurde. Es wird u.a. zwecks Abhilfe bei Schlaflosigkeit (sedative Bedeutung), Minderung von Problemen infolge jet leg bei Interkontinentalflügen, Synchronisationsproblemen infolge kurzzeitigen Arbeitszeitwechsels (shift work), Zellschutz vor freien Radikalen (besonders Hydroxylradikalen), Verlangsamung von Tumorwachstum und Katarakt-Prävention und darüber hinaus zur Lebensverlängerung eingesetzt (Pang SF et al., Recent development of pineal melatonin and its receptors in humans. In: Tang PL et al., (eds.), Melatonin: A Universal Photoperiodic Signal with Diverse Actions, Front Horm Res 21: 133-146, 1996).

25 Melatonin spielt eine ganz entscheidende Rolle bei der Regulation circadianer Rhythmen. Beispielsweise synchronisiert es den freilaufenden Schlaf-Wach-Zyklus Erblindeter. Photisch gesteuerter nervaler Einfluß (Katecholamin-Einfluß) wird in der Epiphyse in ein hormonelles Signal (Melatonin) umgesetzt. Die Epiphyse fungiert als neuroendokriner 'Übersetzer' und informiert mit nächtlich erhöhter Melatoninausschüttung über das Verhältnis von Licht- und Dunkelzeit im Tagesverlauf (Uhrenfunktion) sowie dessen Veränderungen im Jahresverlauf (Kalenderfunktion).

Die Steuerung circadianer Rhythmen erfolgt bei Säugetieren - im Gegensatz zu Vögeln - jedoch nicht direkt in der Epiphyse, sondern in einem hypothalamischen Kerngebiet, dem Nuclei suprachiasmatici

35

(NSC). Diese Kerne spielen als primärer „circadian pacemaker“ bei der Generierung von circadianen Rhythmen der Säugetiere die entscheidende Rolle (Reuss S, Components and connections of the circadian timing system in mammals, Cell Tissue Res: 285, 353-378, 1996).

Von besonderer Bedeutung für das Verständnis funktioneller Interaktionen zwischen diesem hypothalamischen Kern und der Epiphyse war der Nachweis von Melatonin-Rezeptoren im NSC, die auf eine funktionelle Wechselwirkung der beiden Strukturen hinweisen (Cassone, VM, Melatonin and suprachiasmatic nucleus. In: Klein DC et al., (eds), Suprachiasmatic nucleus, The mind's clock, Oxford University Press 1991, 309-323).

Daß die Dichte der Melatonin-Rezeptoren im NSC neben einer Vielzahl anderer Funktionsmerkmale am Tage erhöht ist, während im Gegensatz dazu physiologische, biochemische und morphologische Untersuchungen eine Aktivitätserhöhung der Epiphyse während der Nacht belegen, ist mit einem inhibitorischen Melatonin-Einfluß auf den NSC als zeitbezogenes, feinregulatorisches Instrumentarium vereinbar.

(Weaver, DR et al., Localization of melatonin receptors in mammalian brain. In: Klein DC (eds), Suprachiasmatic nucleus, The mind's clock, Oxford University Press 1991, 289-308).

Neben dem NSC wurden Melatonin-Rezeptoren jedoch auch in der Pars tuberalis (Williams, LM; Morgan PJ, Demonstration of melatonin-binding sites on the pars tuberalis of the rat, J Endocrinol 119: R1-R3, 1988);

(Morgan PJ et al., Melatonin receptors in the ovine pars tuberalis: Characterization and autoradiographical localization, J Neuroendocrinol 1: 1-4, 1989), der Retina (Tosini G; Menaker M, Circadian rhythms in cultured mammalian retina, Science 272: 419-421, (1996), dem Kleinhirn (Fauteck, JD et al., The adult human cerebellum is a target of the neuroendocrine system involved in the circadian timing, Neurosci Lett 179: 60-64, 1994) und in jüngerer Zeit auch in peripheren

Gewebe und Organen wie Magen, Niere, Lunge, Herz, Hoden u.a. beschrieben (Pang, SF et al., Melatonin receptors in peripheral tissues: a new area of melatonin research, Biol Signals 2: 177-180, 1993);

- 5 (Morgan, PJ et al., Melatonin receptors: Localization, molecular pharmacology and physiological significance, Neurochem Int 24: 101-146, 1994).

- 10 Die Möglichkeit, die Insulin-Freisetzung über Melatonin-Rezeptoren im Pankreas, den Langerhansschen Inseln oder der insulinproduzierenden B-Zelle zu beeinflussen, wurde bisher nicht beschrieben.

- 15 Zur Zeit sind unterschiedliche Melatoninrezeptor-Subtypen wie beispielsweise Mel_{1a}, Mel_{1b} und Mel_{1c} bekannt, deren Aminosäuresequenzen und Membranstruktur (7 Transmembrane-Helices) analysiert wurden (Reppert SM et al., Melatonin receptors step into the light: Cloning and classification of subtypes, TIPS 17: 100-102, 1996).

- 20 Es handelt sich um G-Protein gekoppelte Rezeptoren (G_{i/o}-gekoppelt), die durch Pertussistoxin (Pertussistoxin-sensitives G-Protein) blockiert werden. Unter Zugrundelegung dieser Zusammenhänge beruhen funktionelle Melatonin-Rezeptornachweise u.a. auf der Möglichkeit, die Melatonin-bedingte Hemmung der Forskolin-stimulierten cAMP-Erhöhung durch Pertussistoxin einzuschränken oder aufzuheben (Carlson LL., Weaver DR and Reppert SM, Melatonin signal trans-
- 25 duction in hamster brain: Inhibition of adenylyl cyclase by a pertussis toxin-sensitive G protein, Endocrinology 125: 2670-2676, 1989); (Carlson LL et al., Melatonin receptors couple through a cholera toxin-sensitive mechanism to inhibit cyclic AMP in the ovine pituitary, J Neuroendocrinol 7: 361-369, 1995).

- 30 Zusammenfassend ist feststellen, daß bei Säugetieren die Melatonin-induzierte Hemmung der Adenylatzyklase über ein Pertussistoxin-sensitives G-Protein erfolgt.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, pharmazeutische Präparate zur Regulierung der Insulin-Freisetzung durch Beeinflussung der β -Zelle der pankreatischen Inseln über spezifische Rezeptoren zu finden.

5

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß Melatonin und/oder dessen chemisch modifizierte Derivate zur Herstellung pharmazeutischer Präparate verwendet werden, die die Regulierung der Insulin-Freisetzung durch Beeinflussung der β -Zelle der pankreatischen Inseln über einen Melatonin-spezifischen Rezeptor gewährleisten.

10

Es wurde überraschend festgestellt, daß

15

- Melatonin und/oder dessen chemisch modifizierte Derivate ihren Insulin-senkenden Einfluß über membranständige G-Protein-gekoppelte Rezeptoren realisieren;

20

- Melatonin und/oder dessen chemisch modifizierte Derivate über den Melatonin-Rezeptor Zeitgeber-Bedeutung besitzen, da die Insulin-Freisetzung isolierter pankreatischer Inseln circadianen und ultra-dianen Rhythmen unterliegt;

25

- Melatonin und/oder dessen chemisch modifizierte Derivate über den Melatonin-Rezeptor in pharmakologischen ($5\mu\text{M}$) als auch physiologischen Dosen ($0,2\text{nM}$) die stimulierte Insulin-Freisetzung pankreatischer Inseln statistisch signifikant senken.

30

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch pharmazeutische Präparate zur oralen und parenteralen, incl. topischen, rektalen, subcutanen, intravenösen, intramuskulären, intraperitonealen, intranasalen, intravaginalen, intrabukkalen oder sublingualen Applikation, die neben üblichen Träger- und Verdünnungsmitteln eine in dem Anspruch 1 aufgezeigte Verbindung als Wirkstoff enthalten.

Als pharmazeutische Formulierungen können zur Anwendung kommen:

35

- Tablette, Kapseln oder Dragees von 0,01 bis 200 mg Wirkstoff, oral,
- Ampullen von 0,01 bis 200 mg Wirkstoff als subkutane Injektion,

- Pflaster mit transdermaler Freisetzung von 0,01 bis 200 mg Wirkstoff,
- subkutane Implantate mit Freisetzungskapazität von 0,01 bis 200 mg Wirkstoff,
- 5 - Gele und Cremen mit transdermaler Freisetzung von 0,01 bis 200 mg Wirkstoff,
- bukkal applizierbare Systeme mit einer Freisetzung von 0,01 bis 200 mg Wirkstoff.

- 10 Die Arzneimittel der Erfindung werden mit den üblichen festen oder flüssigen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln und den üblicherweise verwendeten pharmazeutisch-technischen Hilfsstoffen entsprechend der gewünschten Applikationsart mit einer geeigneten Dosierung in bekannter Weise hergestellt.

15

Funktioneller Nachweis membranständiger Melatonin-Rezeptoren an der pankreatischen Insel

- Abb. 1 zeigt die graphische Darstellung der statistisch signifikanten Senkung von Glukose- bzw. KCl- stimulierter Insulinsekretion durch Melatonin (MT, hier 5 μ M) - Nährflüssigkeit mit Glukose bzw. KCl + Melatonin = dunkle Säulen - im Vergleich zur Kontrolle - Nährflüssigkeit mit Glukose bzw. KCl = helle Säulen.

- Die Ergebnisse sind mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0.001$ statistisch signifikant.

- Abb. 2 zeigt den Einfluß von Melatonin (hier 10 nM Melatonin) auf die Forskolin-stimulierte Insulinfreisetzung, die durch steigende Konzentration von Forskolin stimuliert wurde..

- 30 Der Insulin-senkende Einfluß von Melatonin ist signifikant.

- Aus beiden Abbildungen ist ersichtlich, daß Melatonin sowohl in physiologischen als auch in pharmakologischen Dosen die KCl-, Glukose- sowie Forskolin-stimulierte Insulinsekretion senkt. Dies ist auf eine Hemmung spannungsabhängiger Ca^{2+} -Kanäle und/oder der Adenylatcyclase zurückzuführen ist. Ferner konnte in phase-response-

Untersuchungen nachgewiesen werden, daß Melatonin als Zeitgeber eingesetzt, zu Phasenbeschleunigungen der circadianen Insulinsekretion führt.

5

10

15

20

25

30

35

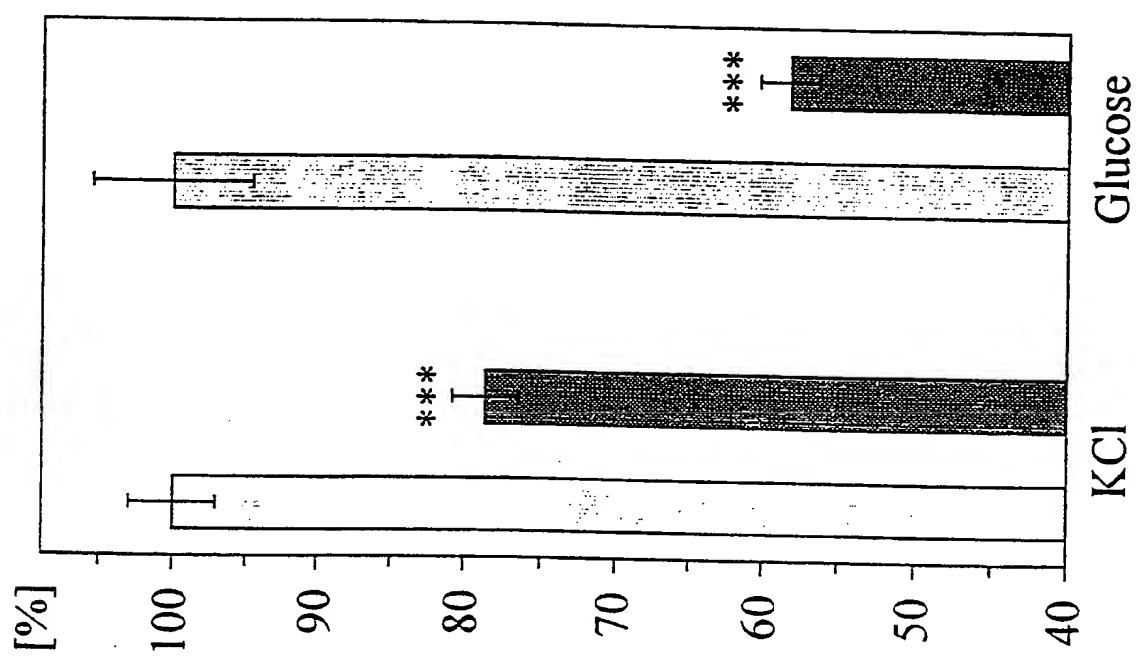
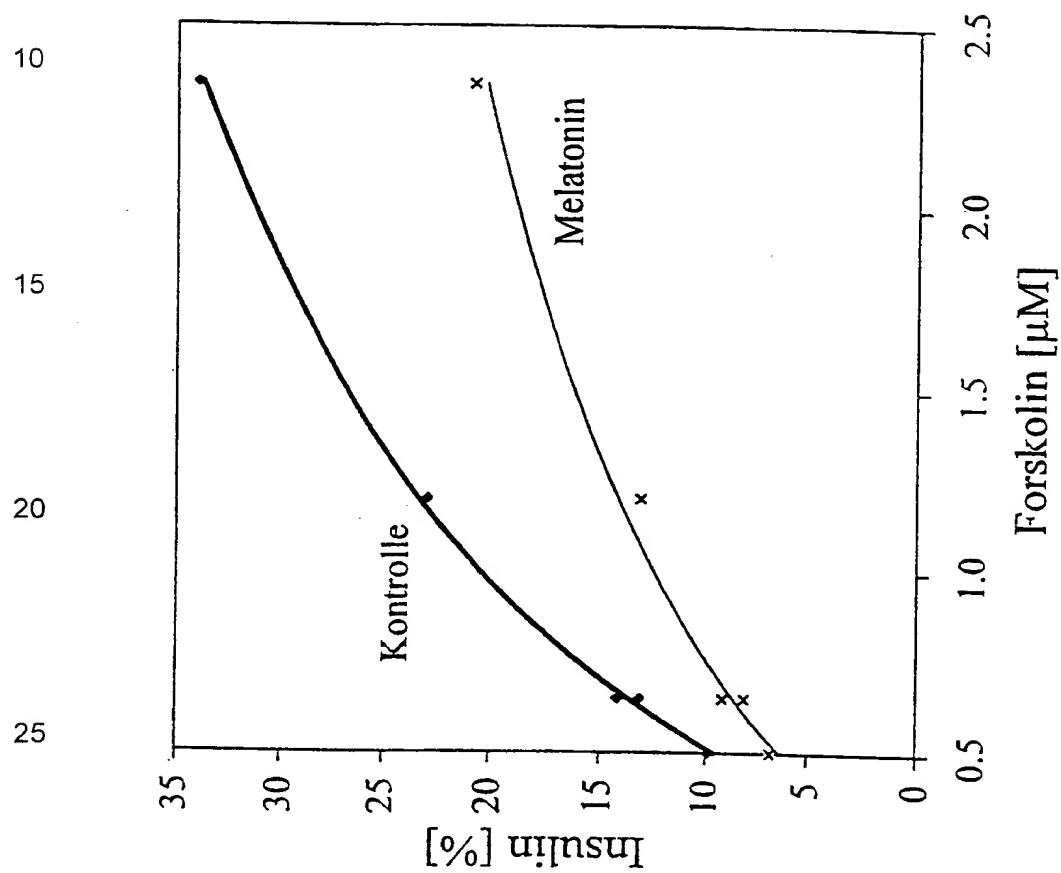


Abb. 1

5



30

Abb. 2

35

Funktioneller Nachweis membranständiger Melatonin-Rezeptoren an der pankreatischen Insel mittels Einsatz von GTP γ S (Guanosin-S-[gamma-thio]triphosphat)

5 Abb. 3 zeigt den Einfluß von nicht hydrolisierbarem GTP γ S auf die Melatoninwirkung.

Es ist aus dem Vergleich der Daten zur Melatonin- + Forskolin-versetzten Nährlösung mit einer Lösung, bestehend aus der Melatonin- + Forskolin-versetzten Nährlösung + GTP γ S, ersichtlich, daß die

10 Melatoninwirkung auf die Forskolin-stimulierte Insulin-Freisetzung durch GTP γ S nahezu aufgehoben wird. Ursache dafür ist die funktionelle Blockade der Melatonin-Rezeptoren durch GTP γ S.

Diese Ergebnisse können als direkter Nachweis zur rezeptorspezifischen Regulierung der Insulin-Freisetzung gewertet werden und es
15 wird somit erstmalig ein funktioneller Melatoninrezeptor-Nachweis an der LANGERHANSschen Insel geführt.

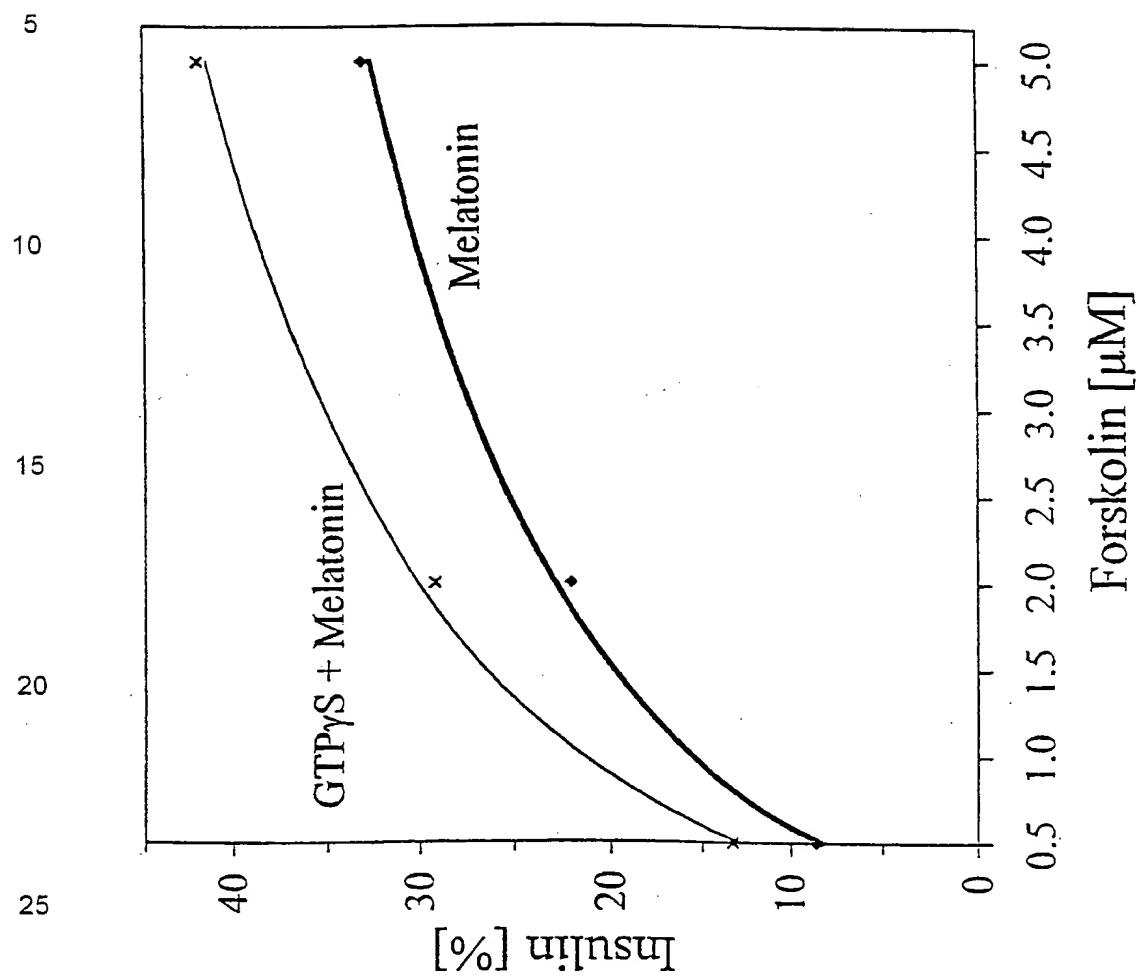


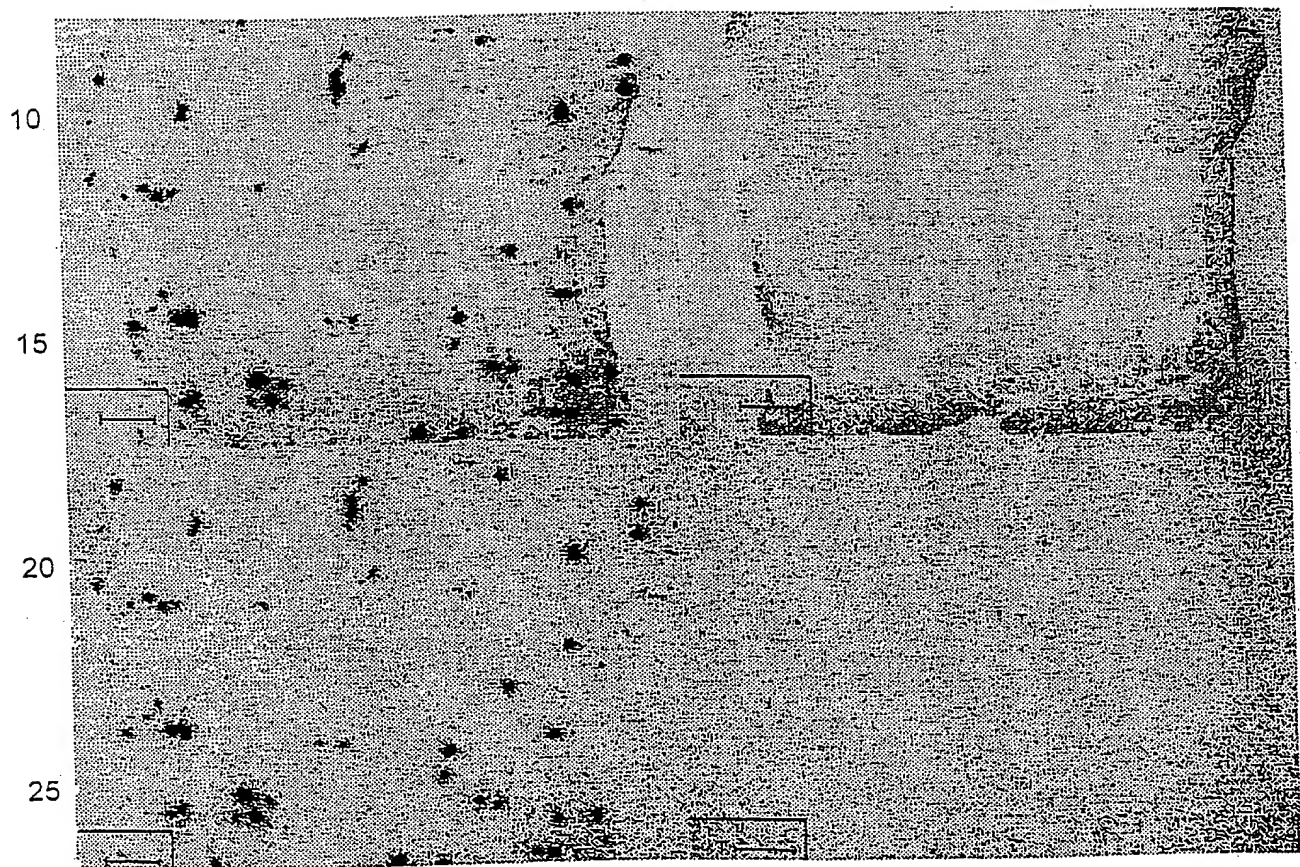
Abb. 3

Autoradiographischer Nachweis membranständiger Melatonin-Rezeptoren an der pankreatischen Insel mittels $2^{[125J]}$ Jodmelatonin

- 5 Abb. 4 zeigen autoradiographische Untersuchungen zum Nachweis von Melatonin-Rezeptoren auf pankreatischem Gewebe (Gefrierschnitt) neonater Ratten.
Die punktförmigen Signale repräsentieren Bindungsplätze von $2^{[125J]}$ Jodmelatonin auf dem Gefrierschnitt.
- 10 Die zugehörigen Kontrollen zeigen keine punktförmigen Signale.
Zur genauen Lokalisation werden die entwickelten Filmplatten allein sowie nach Mikromanipulation gezeigt, bei denen die über dem Gewebe montierten Filmplatten mitphotographiert wurden (Insert-Balken: 400 μm).
- 15 Abb. 5 stellt die Quantifizierung des autoradiographischen Nachweises als Verdrängungskurve von $2^{[125J]}$ Jodmelatonin aus seinen Rezeptorbindungen durch nichtjodiertes Melatonin dar.
Die Untersuchung erfolgte mittels computergestützter Grauwertanalyse (Optimas 2.0).
- 20

Diese Ergebnisse können als direkter Nachweis von Melatoninspezifischen Rezeptoren in der LANGERHANSSchen Insel gewertet werden.

5



30

35

Abb. 4

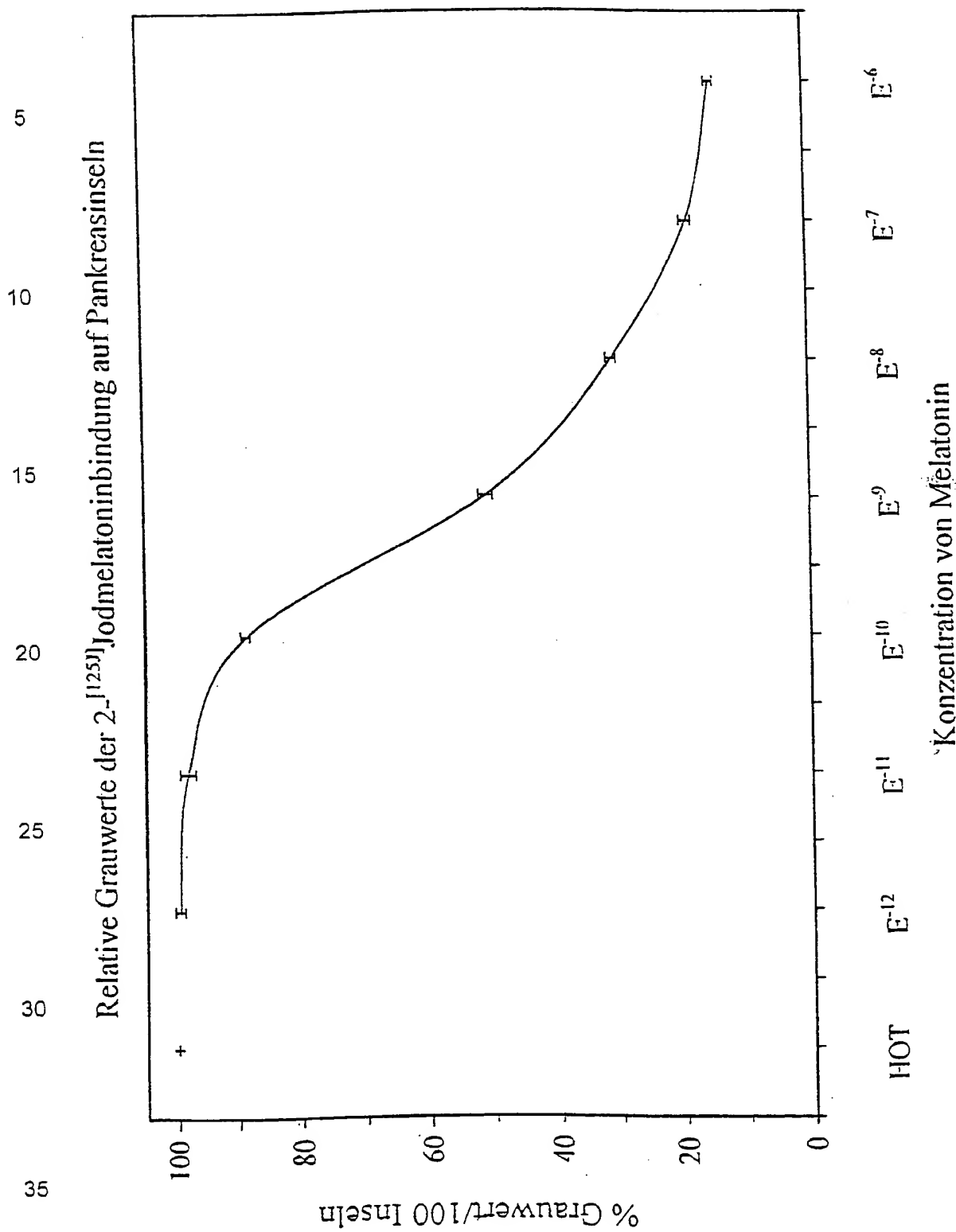


Abb. 5

Molekularbiologischer Nachweis membranständiger Melatonin-Rezeptoren an der pankreatischen Insel

Abb. 6 zeigt das amplifizierte PCR-Produkt, welches eine Länge von
5 329 bp besitzt und eine spezifische Teilsequenz der Melatonin-Rezeptor-Sequenz darstellt.

Somit kann auf molekularer Ebene der Nachweis für Melatonin-Rezeptoren in der LANGERHANSschen Insel erstmals ebracht werden.

10 Nachfolgend ist die genaue Methodik des molekularbiologischen Nachweises aufgezeigt.

1. Präparation des Pankreas-Gewebe

Das für die molekularbiologische Untersuchung eingesetzte Pan-
15 kreasgewebe wurde von 8 neonatalen Ratten (männlich und weiblich) gewonnen und bis zur weiteren Untersuchung bei -70 °C gelagert.

2. RNA-Extraktion

Es wurde aus 150 mg Pankreasgewebe nach einer Guanidinthiocya-
20 nat/LiCl-Methode nach Cathala et al., A method of isolation of intact translationally active ribonucleic acid, DNA: 329-335, 1983, die Gesamt-RNA isoliert.

Die Reinheits- und Mengenbestimmung der isolierten RNA erfolgte durch photometrische Absorptionsmessung.

25 Die Menge der isolierten RNA betrug 150 µg.

Der Quotient der optischen dichten (O.D.) von 260 nm und 280 nm betrug 1.7.

3. Erstellung einer cDNA-Bibliothek mittels reverse Transkriptase-Reaktion (RT)

30

Bei der RT-Reaktion wird mRNA in komplementäre DNA (copy DNA,cDNA) revers transkribiert, die dann als Ausgangsmatrize für die anschließende Amplifikation dient ('PCR-Reaktion').

35 Die cDNA-Synthese wurde nach den Angaben des Herstellers des entsprechenden 'Kits' durchgeführt (Pharmacia-Biotech). Es wurden 5 µg RNA als Matrize für die RT-Reaktion eingesetzt.

Die Inkubation erfolgte bei 37 °C für 60 min.

4. Polymerase-Kettenreaktion (PCR)

Der molekularbiologische Nachweis der Transkriptionsprodukte für den Mel_{1A}-Rezeptor erfolgte unter Anwendung der PCR-Technik.

Dazu wurden Teilsequenzen der cDNA-Moleküle der Melatonin-Rezeptoren mit Hilfe von spezifischen Oligonukleotidsequenzen ('Primer') amplifiziert.

Die erhaltenen PCR-Produkte wurden auf konventionellen Agarose-Gelen detektiert.

Bei der Konstruktion der Primer wurden Länge (Basenpaare) und Basenzusammensetzung (G/C-Gehalt) der Primer sowie Länge der PCR-Produkte nach den erforderlichen Regeln beachtet.

Die Primer waren spezifisch für ein partielles cDNA-Fragment des Melatonin-Rezeptors der Ratte nach Reppert et al., Cloning and characterization of a mammalian melatonin receptor that mediates reproductive and circadian responses, Neuron 13: 1177-1185, 1994; vergl. Accession-No.: U14409.

Die Position der Primer umfassten die cDNA-Regionen 11-33 (up-primer) und 319-339 (low-primer). Das spezifische PCR-Produkt sollte eine Länge von 329 bp besitzen.

Die PCR-Bedingungen waren: 94 °C (1 min) - 55 °C (1 min) - 72 °C (1 min), abschließend 15 min bei 72 °C.

Es wurden 40 Zyklen durchgeführt.

Das PCR-Produkt wurde elektrophoretisch in einem 2.5%igen Agarose-Gel (plus Ethidiumbromid) untersucht. Als Längenmaßstab wurde ein 100 bp-DNA-Standard verwendet.

Die Laufzeit betrug 90 min bei 50 V in einem Standard-Elektrophorese-puffer.

5

10

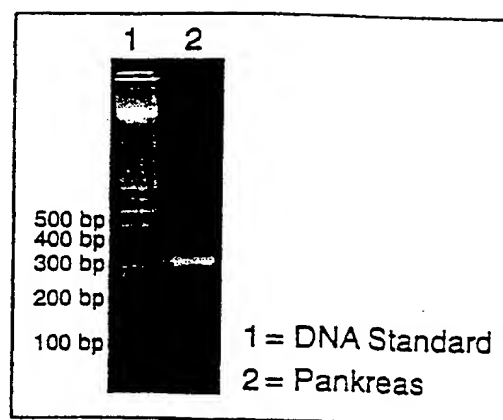


Abb. 6

15

20

25

30

35

Patentansprüche

- 5 1. Verwendung von Melatonin und/oder dessen chemisch modifizierten Derivaten zur Herstellung pharmazeutischer Präparate zur Regulierung der Insulin-Freisetzung durch Beeinflussung der β -Zelle der pankreatischen Inseln über einen Melatonin-spezifischen Rezeptor.
- 10 2. Verwendung von Melatonin und/oder dessen chemisch modifizierten Derivaten nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die regulierende Wirkung eine Hemmung der Insulinfreisetzung darstellt.
- 15 3. Verwendung nach Anspruch 1 zur Behandlung einer Hyperinsulinämie.
- 20 4. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3 dadurch gekennzeichnet, daß man das pharmazeutische Präparat in Form von Tabletten, Kapseln, Dragees, Transdermalen-Therapie-Systemen, Ampullen, Suppositorien, Gelen, Salben, Implantaten oder bukkal applizierbaren Systemen herstellt.



11

11

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

| | | | |
|--|--|---|--|
| (51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/40 | | A3 | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/61009 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. Dezember 1999 (02.12.99) |
| (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE99/01541 (22) Internationales Anmeldedatum: 26. Mai 1999 (26.05.99) (30) Prioritätsdaten: 198 23 829.0 28. Mai 1998 (28.05.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): JENAPHARM GMBH & CO. KG [DE/DE]; Otto-Schott-Strasse 15, D-07745 Jena (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PESCHKE, Elmar [DE/DE]; Hoher Weg 11, D-06120 Halle (DE). FAUTECK, Jan-Dirk [DE/DE]; August-Bebel-Strasse 27a, D-07743 Jena (DE). PESCHKE, Dorothee [DE/DE]; Hoher Weg 11, D-06120 Halle (DE). BORIA, Caterina [IT/IT]; Via Catalani, 75, I-20131 Milano (IT). MUSSHOF, Ulrich [DE/DE]; Auf dem Draun 88, D-48149 Münster (DE). (74) Anwalt: LEYBACH, Holger; Jenapharm GmbH & Co. KG, Otto-Schott-Strasse 15, D-07745 Jena (DE). | | (81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 13. April 2000 (13.04.00) | |
| (54) Title: PHARMACEUTICAL PREPARATIONS FOR REGULATING THE RELEASE OF INSULIN BY INFLUENCING THE β -CELL OF THE PANCREATIC ISLETS OF LANGERHANS (54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE PRÄPARATE ZUR REGULIERUNG DER INSULIN-FREISETZUNG DURCH BEEINFLUSSUNG DER β -ZELLE DER PANKREATISCHEN INSELN (57) Abstract <p>The invention relates to the use of melatonin and/or its chemically modified derivatives for producing pharmaceutical preparations for regulating the release of insulin by influencing the β-cell of the pancreatic islets of Langerhans. When used according to the invention, melatonin and/or its chemically modified derivatives have the effect of reducing insulin via membrane-bound G-protein-coupled receptors, gain timer significance through the melatonin receptor since the release of insulin by the pancreatic islets of Langerhans is subject to circadian and ultradian rhythms and significantly statistically reduce the stimulated release of insulin by the pancreatic islets of Langerhans through the melatonin receptor in pharmacological (5μM) and physiological (0.2 nM) doses.</p> (57) Zusammenfassung <p>Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Melatonin und/oder dessen chemisch modifizierten Derivaten zur Herstellung pharmazeutischer Präparate zur Regulierung der Insulin-Freisetzung durch Beeinflussung der β-Zelle der pankreatischen Inseln über einen Melatonin-spezifischen Rezeptor. Es wurde überraschend festgestellt, daß Melatonin und/oder dessen chemisch modifizierte Derivate in ihrer erfindungsgemäßen Verwendung ihren Insulin-senkenden Einfluß über membranständige G-Protein-gekoppelte Rezeptoren realisieren; über den Melatonin-Rezeptor Zeitgeber-Bedeutung besitzen, da die Insulin-Freisetzung isolierter pankreatischer Inseln circadianen und ultradianen Rhythmen unterliegt; über den Melatonin-Rezeptor in pharmakologischen (5μM) als auch physiologischen Dosen (0,2 nM) die stimulierte Insulin-Freisetzung pankreatischer Inseln statistisch signifikant senken.</p> | | | |

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | | | |
|----|------------------------------|----|--------------------------------------|----|--|----|-----------------------------------|
| AL | Albanien | ES | Spanien | LS | Lesotho | SI | Slowenien |
| AM | Armenien | FI | Finnland | LT | Litauen | SK | Slowakei |
| AT | Österreich | FR | Frankreich | LU | Luxemburg | SN | Senegal |
| AU | Australien | GA | Gabun | LV | Lettland | SZ | Swasiland |
| AZ | Aserbaidshan | GB | Vereinigtes Königreich | MC | Monaco | TD | Tschad |
| BA | Bosnien-Herzegowina | GE | Georgien | MD | Republik Moldau | TG | Togo |
| BB | Barbados | GH | Ghana | MG | Madagaskar | TJ | Tadschikistan |
| BE | Belgien | GN | Guinea | MK | Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | TM | Turkmenistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechenland | | | TR | Türkei |
| BG | Bulgarien | HU | Ungarn | ML | Mali | TT | Trinidad und Tobago |
| BJ | Benin | IE | Irland | MN | Mongolei | UA | Ukraine |
| BR | Brasilien | IL | Israel | MR | Mauretanien | UG | Uganda |
| BY | Belarus | IS | Island | MW | Malawi | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| CA | Kanada | IT | Italien | MX | Mexiko | UZ | Usbekistan |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan | NE | Niger | VN | Vietnam |
| CG | Kongo | KE | Kenia | NL | Niederlande | YU | Jugoslawien |
| CH | Schweiz | KG | Kirgisistan | NO | Norwegen | ZW | Zimbabwe |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | NZ | Neuseeland | | |
| CM | Kamerun | | | PL | Polen | | |
| CN | China | KR | Republik Korea | PT | Portugal | | |
| CU | Kuba | KZ | Kasachstan | RO | Rumänien | | |
| CZ | Tschechische Republik | LC | St. Lucia | RU | Russische Föderation | | |
| DE | Deutschland | LI | Liechtenstein | SD | Sudan | | |
| DK | Dänemark | LK | Sri Lanka | SE | Schweden | | |
| EE | Estland | LR | Liberia | SG | Singapur | | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 99/01541

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X | <p>PESCHKE E ET AL: "INFLUENCE OF MELATONIN AND SEROTONIN ON GLUCOSE-STIMULATED INSULIN RELEASE FROM PERFUSED RAT PANCREATIC ISLETS IN VITRO"</p> <p>JOURNAL OF PINEAL RESEARCH, DK, MUNKSGAARD, COPENHAGEN,</p> <p>vol. 23, no. 3, 1997, pages 156-163,</p> <p>XP000866214</p> <p>ISSN: 0742-3098</p> <p>abstract</p> <p style="text-align: center;">--- -/--</p> | 1-4 |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 February 2000

Date of mailing of the international search report

11/02/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

A. Jakobs

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intel. Patent Application No

PCT/DE 99/01541

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category " | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X | <p>PESCHKE E ET AL: "EVIDENCE FOR A CIRCADIAN RHYTHM OF INSULIN RELEASE FROM PERIFUSED RAT PANCREATIC ISLETS" DIABETOLOGIA, DE, BERLIN, vol. 41, no. 9, 1998, pages 1085-1092, XP000866095 ISSN: 0012-186X abstract</p> <p style="text-align: center;">---</p> | 1-4 |
| X | <p>BAILEY C J ET AL: "MELATONIN INHIBITION OF INSULIN SECRETION IN THE RAT AND MOUSE" HORMONE RESEARCH, CH, S. KARGER AG, BASEL, vol. 5, no. 1, 1974, pages 21-28, XP000866112 ISSN: 0301-0163 abstract</p> <p style="text-align: center;">---</p> | 1-4 |
| X | <p>CONTI A ET AL: "ROLE OF THE PINEAL GLAND AND MELATONIN IN THE DEVELOPMENT OF AUTOIMMUNE DIABETES IN NON-OBESE DIABETIC MICE" JOURNAL OF PINEAL RESEARCH, DK, MUNKSGAARD, COPENHAGEN, vol. 20, no. 3, April 1996 (1996-04), pages 164-172, XP000866105 ISSN: 0742-3098 abstract</p> <p style="text-align: center;">---</p> | 1-4 |
| X | <p>YUKISUMI IIZUKA: "EFFECT OF MELATONIN ON SERUM GLUCOSE AND INSULIN LEVELS IN RATS" IGAKU TO SEIBUTSUGAKU, vol. 133, no. 2, 1996, pages 65-67, XP000866109 the whole document</p> <p style="text-align: center;">---</p> | 1-4 |
| X | <p>DHAR M ET AL: "EFFECT OF MELATONIN ON GLUCOSE TOLERANCE AND BLOOD GLUCOSE CIRCADIAN RHYTHM IN RABBITS" INDIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY, IN, ASSOCIATION OF PHYSIOLOGISTS AND PHARMACOLOGISTS, vol. 27, no. 2, 1983, pages 109-117, XP000866118 ISSN: 0019-5499 abstract page 111, paragraph 3 -page 116, paragraph 1</p> <p style="text-align: center;">---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p> | 1-4 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intel onal Application No

PCT/DE 99/01541

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|----------|--|-----------------------|
| X | FELDMAN J M ET AL: "THERAPY OF MALIGNANT HAMSTER INSULINOMAS WITH MONOAMINE PRECURSORS" DIABETOLOGIA, DE, BERLIN, vol. 20, no. 2, February 1981 (1981-02), pages 148-154, XP000866117 ISSN: 0012-186X abstract --- | 1-4 |
| X | ATKINS T.W. ET AL: "The effect of melatonin on insulin secretion in the rat and mouse." JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY, (1973) 58/1 (XVII-XVIII). CODEN: JOENAK, XP000866115 abstract --- | 1-4 |
| X | FR 2 746 313 A (ADIR) 26 September 1997 (1997-09-26) claims 1-10 ----- | 1-4 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE99/01541

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

The term "chemically modified derivatives of melatonin" is not clear since there is no exact reference to which compounds are meant.

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continued from field I.2

The term "chemically modified derivatives of melatonin" is not clear since there is no exact reference to which compounds are meant.

The applicant is advised that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). As a general rule, the EPO in its capacity as the authority entrusted with the task of carrying out an international preliminary examination will not conduct a preliminary examination for subjects in respect of which no search has been provided. This also applies to cases where the patent claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or to cases where the applicant presents new patent claims in keeping with the procedure mentioned in PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Patent Application No

PCT/DE 99/01541

Patent document
cited in search report

Publication
date

Patent family
member(s)

Publication
date

FR 2746313

A

26-09-1997

NONE

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K31/40

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| X | <p>PESCHKE E ET AL: "INFLUENCE OF MELATONIN AND SEROTONIN ON GLUCOSE-STIMULATED INSULIN RELEASE FROM PERFUSED RAT PANCREATIC ISLETS IN VITRO"</p> <p>JOURNAL OF PINEAL RESEARCH, DK, MUNKSGAARD, COPENHAGEN,</p> <p>Bd. 23, Nr. 3, 1997, Seiten 156-163,</p> <p>XP000866214</p> <p>ISSN: 0742-3098</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>----</p> <p>-/--</p> | 1-4 |

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie.

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. Februar 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

11/02/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2

NL - 2280 HV Rijswijk

Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,

Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

A. Jakobs

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|-----------|--|--------------------|
| X | <p>PESCHKE E ET AL: "EVIDENCE FOR A CIRCADIAN RHYTHM OF INSULIN RELEASE FROM PERFUSED RAT PANCREATIC ISLETS"</p> <p>DIABETOLOGIA,DE,BERLIN, Bd. 41, Nr. 9, 1998, Seiten 1085-1092, XP000866095 ISSN: 0012-186X Zusammenfassung</p> <p>---</p> | 1-4 |
| X | <p>BAILEY C J ET AL: "MELATONIN INHIBITION OF INSULIN SECRETION IN THE RAT AND MOUSE"</p> <p>HORMONE RESEARCH,CH,S. KARGER AG, BASEL, Bd. 5, Nr. 1, 1974, Seiten 21-28, XP000866112 ISSN: 0301-0163 Zusammenfassung</p> <p>---</p> | 1-4 |
| X | <p>CONTI A ET AL: "ROLE OF THE PINEAL GLAND AND MELATONIN IN THE DEVELOPMENT OF AUTOIMMUNE DIABETES IN NON-OBESE DIABETIC MICE"</p> <p>JOURNAL OF PINEAL RESEARCH,DK,MUNKSGAARD, COPENHAGEN, Bd. 20, Nr. 3, April 1996 (1996-04), Seiten 164-172, XP000866105 ISSN: 0742-3098 Zusammenfassung</p> <p>---</p> | 1-4 |
| X | <p>YUKISUMI IIZUKA: "EFFECT OF MELATONIN ON SERUM GLUCOSE AND INSULIN LEVELS IN RATS"</p> <p>IGAKU TO SEIBUTSUGAKU, Bd. 133, Nr. 2, 1996, Seiten 65-67, XP000866109 das ganze Dokument</p> <p>---</p> | 1-4 |
| X | <p>DHAR M ET AL: "EFFECT OF MELATONIN ON GLUCOSE TOLERANCE AND BLOOD GLUCOSE CIRCADIAN RHYTHM IN RABBITS"</p> <p>INDIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY,IN,ASSOCIATION OF PHYSIOLOGISTS AND PHARMACOLOGISTS, Bd. 27, Nr. 2, 1983, Seiten 109-117, XP000866118 ISSN: 0019-5499 Zusammenfassung Seite 111, Absatz 3 -Seite 116, Absatz 1</p> <p>---</p> | 1-4 |
| X | <p>FELDMAN J M ET AL: "THERAPY OF MALIGNANT HAMSTER INSULINOMAS WITH MONOAMINE PRECURSORS"</p> <p>DIABETOLOGIA,DE,BERLIN, Bd. 20, Nr. 2, Februar 1981 (1981-02), Seiten 148-154, XP000866117 ISSN: 0012-186X Zusammenfassung</p> <p>---</p> | 1-4 |

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|-----------|---|--------------------|
| X | ATKINS T.W. ET AL: "The effect of melatonin on insulin secretion in the rat and mouse." JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY, (1973) 58/1 (XVII-XVIII). CODEN: JOENAK, XP000866115 Zusammenfassung --- | 1-4 |
| X | FR 2 746 313 A (ADIR) 26. September 1997 (1997-09-26) Ansprüche 1-10 ----- | 1-4 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 99/01541

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
Der Begriff "chemisch modifizierte Derivate von Melatonin" ist nicht klar
weil nicht genau umschrieben wird, welche Verbindungen damit gemeint sind.

3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Der Begriff "chemisch modifizierte Derivate von Melatonin" ist nicht klar weil nicht genau umschrieben wird, welche Verbindungen damit gemeint sind.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentanprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RESEARCHBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 99/01541

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|---|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| FR 2746313 A | 26-09-1997 | KEINE | |